

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.016

❖ 临床研究 ❖

血清 IL-18BP、STC-1 水平与脓毒症急性肾损伤及其预后的相关性分析

佟庆, 侯燕燕, 田颖, 范志强, 杨文宏

(秦皇岛市第一医院内科重症加强护理病房, 河北 秦皇岛 066000)

【摘要】目的: 分析血清白细胞介素 18 结合蛋白(IL-18BP)、斯钙素 1(STC-1)水平与脓毒症急性肾损伤(AKI)及其预后的相关性。**方法:** 选取 163 例脓毒症患者、35 名同期门诊健康体检者作为研究对象。检测受试者治疗前和治疗后的血清 IL-18BP、STC-1 水平;根据患者是否并发 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组;依据 AKI 分期标准,将 AKI 组患者分为 1 期组、2 期组、3 期组;根据肾功能转归情况,将 AKI 组患者分为良好组和不良组;分析比较上述各亚组患者 IL-18BP、STC-1 水平。**结果:** 脓毒症患者血清 IL-18BP、STC-1 及 Scr 高于对照组 ($P < 0.05$),且 AKI 组检测结果高于非 AKI 组 ($P < 0.05$);不同 AKI 分期患者血清 IL-18BP、STC-1 水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中 AKI 3 期组患者 IL-18BP、STC-1 高于 1 期组 ($P < 0.05$);AKI 患者血清 IL-18BP ($r = 0.516$)、STC-1 ($r = 0.629$) 分别与 APACHE II 评分呈正相关 ($P < 0.05$);受试者工作曲线(ROC)分析显示,血清 IL-18BP、STC-1 预测脓毒症合并 AKI 患者肾功能转归不良的最佳截断值分别为 98.53 pg/mL、25.31 ng/mL,两项联合预测患者肾功能转归不良的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.922(95% CI:0.859 ~ 0.985),高于单项指标 ($P < 0.05$)。**结论:** 血清 IL-18BP、STC-1 在脓毒症 AKI 患者中明显升高,可作为评估患者病情及预后的血清标记物。

【关键词】 脓毒症;急性肾损伤;白细胞介素 18 结合蛋白;斯钙素 1;预后

【中图分类号】 R459.7;R692 **【文献标志码】** A

Correlation between serum IL-18BP, STC-1 levels and acute renal injury, prognosis of sepsis

TONG Qing, HOU Yan-yan, TIAN Ying, FAN Zhi-qiang, YANG Wen-hong

(ICU of Internal Medicine, Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao 066000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the correlation between serum interleukin-18 binding protein (IL-18BP), stanniocalcin-1 (STC-1) levels and sepsis acute kidney injury (AKI), and prognosis of sepsis was analyzed. **Methods:** A total of 163 sepsis patients were enrolled. Another 35 healthy outpatients who underwent physical examination during the same period were enrolled as controls. The levels of serum IL-18BP and STC-1 were detected before and after treatment. According to presence or absence of AKI, they were divided into AKI group and non-AKI group. According to staging criteria of AKI, patients in AKI group were divided into stage-1 group, stage-2 group and stage-3 group. According to the outcomes of renal function, patients in AKI group were divided into good group and poor group. The levels of IL-18BP and STC-1 were analyzed and compared in the above subgroups. **Results:** The levels of serum IL-18BP, STC-1 and Scr in sepsis patients were higher than those in control group ($P < 0.05$), which were higher in AKI group than non-AKI group ($P < 0.05$). The differences in serum IL-18BP and STC-1 levels were statistically significant among patients with different AKI stages ($P < 0.05$). The levels of IL-18BP and STC-1 in AKI patients at stage 3 were higher than those at stage 1 ($P < 0.05$). The serum IL-18BP ($r = 0.516$) and STC-1 ($r = 0.629$) were positively correlated with APACHE II score ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the best cut-off values of serum IL-18BP and STC-1 for predicting poor renal function outcomes of patients with sepsis and AKI were 98.53pg/mL and 25.31ng/mL, respectively. AUC of their combined prediction was 0.922 (95% CI:0.859 - 0.985), which was higher than that of single index ($P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of serum IL-18BP and STC-1 are significantly increased in patients with sepsis and AKI, which can be applied as serum markers to evaluate conditions and prognosis of patients.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Interleukin 18 binding protein; Stanniocalcin 1; Prognosis

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症最易受累的器官之一。临床研究^[1]发现,30% ~ 50%的脓毒症患者会发生 AKI,其中严重脓毒症和

脓毒症休克是发生 AKI 的主要因素,而合并 AKI 患者 90 d 病死率高达 34%。因此,寻求血清学标志物以准确评估合并 AKI 患者病情及预后,将对此类患者的救治工作有一定的指导性意义。白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 作为多效能的炎性细胞因子,可灵敏反映 AKI 肾功能受损情况^[2]。白细胞介素 18 结合蛋白 (IL-18 binding protein, IL-18BP) 是 IL-18 天然的抑制剂,IL-18 与 IL-18BP 之间的动态平衡在机体防御及致病过程中起重要作用^[3]。斯钙素 1 (stanniocalcin-1, STC-1) 是一种糖蛋白激素,主要表达于高度血管化的组织器官,其在肾脏疾病中的作用已逐渐引起研究者的关注^[4]。但血清 IL-18BP、STC-1 水平在脓毒症所致 AKI 患者预后判断中的价值尚未明确,故本研究拟通过前瞻性临床病例,分析 IL-18BP 和 STC-1 水平与脓毒症 AKI 病情及预后的相关性,旨在为其临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月至 2020 年 2 月于秦皇岛市第一医院就诊的 163 例脓毒症患者,年龄 47 ~ 84 岁,平均(63.29 ± 11.87)岁;男性 92 例,女性 71 例。另选择 35 名同期体检健康者作为对照组,年龄 45 ~ 79 岁,平均(62.67 ± 12.13)岁;男性 18 例,女性 17 例。两组年龄、性别比例资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。受试者及其家属均知情研究目的及内容且同意参与,本研究获得医院伦理委员会批准。脓毒症患者纳入标准:脓毒症诊断参考《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》^[5];年龄 > 18 岁;积极配合本次研究。排除标准:住院时间 < 24 h 或住院 24 h 内死亡;既往肾移植手术史、慢性肾病史;近期接受造影检查或服用肾毒性药物;合并恶性肿瘤;自身免疫性疾病;严重心脏和肝脏疾病史;慢性炎症病史。

脓毒症患者分组:(1)根据患者是否并发 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组,诊断依据参考《KDIGO 急性肾损伤临床实践指南》^[6],将 AKI 组患者分为 1 期组、2 期组、3 期组,其中,血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 水平升高至基线值的 1.5 ~ 1.9 倍,或升高值 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$,且(或)尿量持续 6 ~ 12 h 低于 $0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 则评估为 1 期;SCr 升高达基线值 2 ~ 2.9 倍,且(或)尿量持续 $\geq 12 \text{ h}$ 低于 $0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 评估为 2 期;SCr 水平升高至超过基线值 3 倍,且(或)尿量持续 $\geq 24 \text{ h}$ 低于 $0.3 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,或无尿 $\geq 12 \text{ h}$ 评估为 3 期。(2)根据 AKI 组患者肾功能转归情况,分为良好组和不良组;患者治疗 4 周

后评价肾功能情况,肾功能完全或部分恢复表示肾功能转归良好,若患者需要长期肾脏替代治疗、死亡或出现严重并发症表示转归不良^[6]。

1.2 治疗方法

脓毒症患者均接受抗感染、体液复苏、血糖控制、营养支持等综合性对症治疗,积极处理原发疾病,若患者出现呼吸衰竭时,给予机械通气,液体超负荷时需要进行血液净化治疗。

1.3 检测方法

患者入院后需记录其临床资料,运用急性生理和慢性健康评分系统 (acute physiology and chronic health scoring system, APACHE II) 评估患者病情严重程度;并采集患者空腹静脉血 5 mL,经 2 000 rpm 离心 10 min,分离上层血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-18BP、STC-1 的含量,试剂盒购自上海润裕生物科技有限公司,检测步骤参考试剂盒说明书,采用 7170A 全自动生化检测仪检测 Scr,仪器及配套试剂购自日本日立。对照组受试者静脉血采集和检测方法同上。

1.4 统计学分析

采取软件 SPSS 13.0 进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数比较采用 t 检验,多组均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 法;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关系数进行描述;采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 描述血清 IL-18BP 和 STC-1 对脓毒症合并 AKI 死亡的预测价值,以曲线下面积评价预测能力,各指标间比较采用 Z 检测。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 IL-18BP、STC-1 及 Scr 水平的比较

三组受试者血清 IL-18BP、STC-1 及 Scr 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 AKI 组和非 AKI 组 IL-18BP、STC-1 及 Scr 均高于对照组($P < 0.05$),且 AKI 组检测结果高于非 AKI 组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同 AKI 分期患者血清 IL-18BP、STC-1 水平的比较

不同 AKI 分期患者血清 IL-18BP、STC-1 水平及 APACHE II 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 AKI 3 期患者 IL-18BP、STC-1 高于 1 期者($P < 0.05$),APACHE II 评分在不同分期各亚组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 脓毒症患者和健康者血清 IL-18BP、STC-1 及 Scr 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-18BP (pg/mL)	STC-1 (ng/mL)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)
对照组 ($n=35$)	74.39 \pm 15.24	15.26 \pm 4.13	63.29 \pm 15.47
非 AKI 组 ($n=85$)	86.42 \pm 12.36 *	19.47 \pm 6.21 *	78.59 \pm 18.54 *
AKI 组 ($n=78$)	97.15 \pm 18.51 *#	23.78 \pm 7.48 *#	157.43 \pm 43.26 *#
F 值	27.261	22.663	179.806
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与对照组比较; # $P < 0.05$, 与非 AKI 组比较。

表 2 不同 AKI 分期患者血清 IL-18BP、STC-1 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分期	IL-18BP (pg/mL)	STC-1 (ng/mL)	APACHE II 评分 (分)
1 期 ($n=33$)	91.27 \pm 16.34	21.35 \pm 6.85	15.68 \pm 4.42
2 期 ($n=27$)	96.32 \pm 18.82	25.13 \pm 8.42	18.46 \pm 5.29 *
3 期 ($n=18$)	109.18 \pm 19.78 *#	28.04 \pm 7.51 *	22.37 \pm 4.98 *#
F 值	5.785	4.852	11.082
P 值	0.005	0.010	<0.001

* $P < 0.05$, 与 1 期比较; # $P < 0.05$, 与 2 期比较。

2.3 IL-18BP、STC-1 水平与 APACHE II 评分的相关性

Pearson 相关分析结果显示, AKI 患者血清 IL-18BP ($r = 0.516$)、STC-1 ($r = 0.629$) 分别与 APACHE II 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。见图 1。

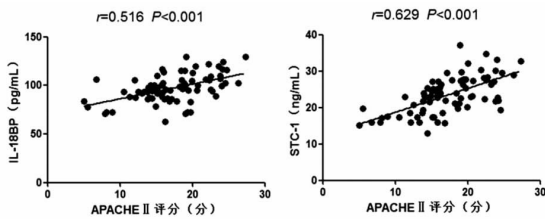


图 1 IL-18BP、STC-1 与 APACHE II 评分的相关性分析

2.4 不同预后 AKI 患者血清 IL-18BP、STC-1 水平的比较

存活组 AKI 患者血清 IL-18BP、STC-1 水平高于死亡者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后 AKI 患者血清 IL-18BP、STC-1 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-18BP (pg/mL)	STC-1 (ng/mL)
良好组 ($n=49$)	93.68 \pm 19.67	21.73 \pm 7.11
不良组 ($n=29$)	103.01 \pm 17.52	27.24 \pm 8.26
t 值	2.106	3.113
P 值	0.038	0.003

2.5 血清 IL-18BP、STC-1 指标的 ROC 分析

血清 IL-18BP、STC-1 预测脓毒症 AKI 患者肾功能转归不良的最佳截断值分别为 98.53 pg/mL、25.31 ng/mL; 两项联合预测患者肾功能转归不良的

ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.936 (95% CI: 0.882 ~ 0.990), 高于单项指标 IL-18BP [0.730 (0.608 ~ 0.852)], STC-1 [0.814 (0.707 ~ 0.920)], 差异有统计学意义 ($Z = 4.284, Z = 2.159, P < 0.05$)。见图 2、表 4。

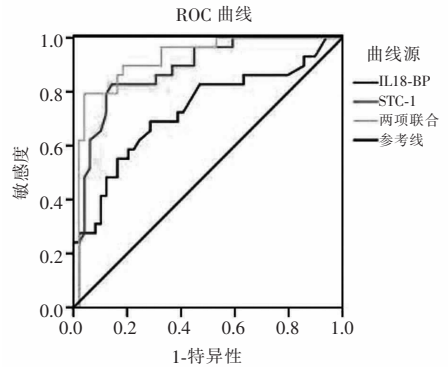


图 2 血清 IL-18BP、STC-1 指标预测脓毒症 AKI 患者肾功能转归不良的 ROC 曲线

表 4 血清 IL-18BP、STC-1 对脓毒症 AKI 患者肾功能转归不良的预测价值

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
IL-18BP (pg/mL)	0.730	0.608 ~ 0.852	98.53	69.00	71.40
STC-1 (ng/mL)	0.814	0.707 ~ 0.920	25.31	75.90	85.70
两项联合	0.936	0.882 ~ 0.990		82.80	95.90

3 讨论

AKI 临床表现为肾小球滤过率急性、持续性下降, 尽管现有医疗诊治手段已取得较大进步, 但脓毒症所致 AKI 的死亡率仍处于较高水平。脓毒症 AKI 的发病机制尚未完全清楚, 但肾血流动力学变化、内毒素诱发的炎症和免疫反应、内皮细胞功能障碍、肾小球内微血栓形成、肾小管细胞凋亡等多种因素的相互作用参与其发生发展^[7]。脓毒症 AKI 发病前期, 若能得到及时预警并纠正, 可有效改善患者预后。目前临床仍以 SCr 和尿量作为 AKI 的诊断和分级指标, 而 SCr 实际上反映的是肾小球滤过功能, 并不是肾损伤, 其水平容易受到非肾性因素 (年龄、性别、种族等) 的影响, 而且当肾功能下降至 50% 以下时, SCr 才会发生变化。因此, 仅凭借 SCr 和尿量不足以预警早期脓毒症 AKI 的发生存在着一定的争议, 仍需寻找其他更为灵敏、准确的监测指标。

肾脏作为炎症因子产生及最终效应的靶器官, 若无法控制炎症因子水平, 将极易产生肾脏损伤。IL-18 是一种多功能促炎细胞因子, 主要由单核巨噬细胞产生, 可介导中性粒细胞, 直接参与炎症和免疫反应。IL-18 可预测脓毒症并发 AKI, 并评估患者预

后^[8-9]。IL-18BP 是 IL-18 天然拮抗剂,可高亲和力结合 IL-18,调节其生物学功能,IL-18BP/IL-18 失衡与多种疾病密切相关。体内多种细胞均可分泌 IL-18BP,如单核细胞、肿瘤细胞、内皮细胞等。动物实验研究^[10]表明,减少 IL-18 可保护大鼠缺血再灌注肾损伤。STC-1 是一种作用于线粒体的糖蛋白激素,多表达于肾脏、前列腺、卵巢等组织,具有抗炎、抗纤维化、生长调节等作用。Sobotka 等^[11]研究显示,STC-1 可能对于肾细胞癌患者的预后有一定的指示作用。

本研究发现,脓毒症 AKI 患者血清 IL-18BP、STC-1 水平较非 AKI 患者和健康者高,且其水平与 APACHE II 评分呈正相关,提示血清 IL-18BP、STC-1 水平与脓毒症 AKI 患者的病情严重程度紧密相关,这与既往研究结果^[12-13]相似。通过评估 AKI 患者肾功能转归情况,发现转归不良患者 IL-18BP、STC-1 水平均高于良好者,提示 IL-18BP、STC-1 升高与脓毒症 AKI 患者预后不良相关。进一步 ROC 曲线分析显示,血清 IL-18BP、STC-1 预测脓毒症 AKI 患者肾功能转归不良的最佳截断值分别为 98.53 pg/mL、25.31 ng/mL;两项联合检测可明显提高预后评估准确性,提示血清 IL-18BP、STC-1 有望作为 AKI 预后评估的新指标。

于脓毒症 AKI 患者而言,理想的生物学标志物应在患者血清中表达,且可预测 AKI 的发生,并准确评估其病情及预后,指示损伤部位和类型,甚至确定治疗时机。本研究首次揭示了血清 IL-18BP、STC-1 在脓毒症 AKI 患者中明显升高,可作为评估患者病情及预后的血清标记物。但本研究为单中心小样本研究,结果可能存在偏倚,仍需要联合多中心开展大样本研究,进一步评价 IL-18BP、STC-1 在脓毒症 AKI 中的临床应用价值。

参考文献

- [1] Shuai M, Evans RG, Naoya I, *et al.* Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation [J]. *Microcirculat*, 2019, 26(2): e12483.
- [2] 王笑然,张强,张伟,等. 尿液 uNGAL、sCys-C 和 IL-18 联合检测在评价脓毒症急性肾损伤治疗效果中的应用价值 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(3): 97-101.
- [3] Zhang LM, Zhang Y, Fei C, *et al.* Neutralization of IL-18 by IL-18 binding protein ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibition of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(2): 660-666.
- [4] Liu Z, Liu H, Xiao L, *et al.* STC-1 ameliorates renal injury in diabetic nephropathy by inhibiting the expression of BNIP3 through the AMPK/SIRT3 pathway [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(5): 684-687.
- [5] 中华医学会重症医学分会,严静. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(6): 557-581.
- [6] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephrol Clin Pract*, 2012, 120(4): 179-184.
- [7] Lima A, Van Rooij T, Ergin B, *et al.* Dynamic contrast-enhanced ultrasound identifies microcirculatory alterations in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(8): 1284-1292.
- [8] 邱玉霞,孙月玲,宫保强,等. 血清高迁移率族蛋白 1 及白细胞介素-18 对老年脓毒症并发急性肾损伤患者的预后评估价值 [J]. *中国急救医学*, 2019, 39(10): 953-957.
- [9] 黄义侠,张慧云,王维,等. 银屑病病患者血液嗜酸性粒细胞中 IL-18、IL-18 结合蛋白和 IL-18 受体的表达变化及其相关性研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2018, 43(9): 1174-1180.
- [10] Liang H, Xu F, Zhang T, *et al.* Inhibition of IL-18 reduces renal fibrosis after ischemia-reperfusion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 879-889.
- [11] Sobotka R, Capoun O, Hanus T, *et al.* The importance of serum osteopontin and stanniocalcin-1 in renal cell carcinoma [J]. *Neoplasma*, 2018, 65(6): 958-964.
- [12] 刘远波,曾明昊,黄一洪. 血必净治疗脓毒症合并急性肾损伤的研究进展 [J]. *广西医学*, 2020, 42(10): 1299-1302.
- [13] 廖泽慧,王芳,李贵森. 急性肾损伤生物学标记物研究进展 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(2): 228-231.

(收稿日期:2021-01-09

修回日期:2021-03-02)